



Facultad de  
Ciencias de la Salud  
y del Deporte - Huesca  
**Universidad Zaragoza**

## **Grado en Nutrición Humana y Dietética**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

# **La malnutrición en el paciente oncológico tratado con quimioterapia: estrategias de prevención y tratamiento.**

**Autora:** Lucía Pastor Valiente

**Tutoras:** Ana Julia Fanlo Villacampa  
M<sup>a</sup> Victoria Ejea Arquillué

Fecha de presentación: 17 de diciembre de 2015

## **RESUMEN**

En el paciente oncológico la nutrición juega un papel muy importante, ya que los pacientes presentan un elevado riesgo de malnutrición debido a los efectos del tumor y a los tratamientos administrados. Entre éstos, los fármacos quimioterápicos son muy importantes originando reacciones adversas que condicionan y favorecen la malnutrición. La presente revisión bibliográfica trata de valorar las alteraciones a nivel del tubo digestivo derivadas del tratamiento quimioterápico, así como evaluar las estrategias farmacológicas y nutricionales en la prevención y tratamiento de la malnutrición en pacientes con quimioterapia. En cuanto a su metodología se ha llevado a cabo mediante una revisión sistemática de artículos científicos indexados consultando las bases de datos de PubMed, Scielo, ScienceDirect, de los últimos años así como diferentes páginas web y libros de texto. Los datos analizados muestran la importancia de la nutrición en este ámbito, así como medidas de prevención que han demostrado ser de utilidad para mejorar la calidad de vida del paciente neoplásico. Por lo tanto, una detección temprana de las alteraciones nutricionales es esencial para proporcionar un soporte nutricional precoz capaz de prevenir y revertir la malnutrición a través de un adecuado balance energético-proteico. Todo ello va a favorecer un mayor control de los síntomas relacionados con el cáncer, una reducción de las complicaciones derivadas del tratamiento quimioterápico, así como una mejora en su tolerancia.

**Palabras clave:** malnutrición; tratamiento quimioterápico; estrategias nutricionales; alteraciones en tubo digestivo.

## ÍNDICE

1. Introducción.....	5
1.1. Relación entre nutrición y cáncer.....	5
1.2. Causas de desnutrición en el paciente neoplásico.....	7
1.3. Consecuencias de desnutrición en el paciente oncológico.....	8
1.4. Quimioterapia antineoplásica.....	9
1.5. Historia de la quimioterapia.....	9
1.6. Función de la quimioterapia.....	10
1.7. Fármacos antineoplásicos: generalidades, tipos y mecanismos de acción.....	12
2. Objetivos.....	15
3. Material y métodos.....	16
4. Resultados y discusión.....	18
4.1. Alteraciones a nivel del tubo digestivo derivadas del tratamiento quimioterápico....	19
4.1.1. Náuseas y vómitos.....	20
4.1.2. Diarrea.....	22
4.1.3. Estreñimiento.....	23
4.1.4. Alteración del sabor.....	23
4.1.5. Alteración de la mucosa de la boca.....	25
4.2. Estrategias farmacológicas y nutricionales en la prevención y tratamiento de la malnutrición.....	26
4.2.1. Estrategias de prevención farmacológicas y nutricionales de las náuseas y vómitos.....	26
4.2.2. Estrategias de prevención farmacológicas y nutricionales de la diarrea.....	30
4.2.3. Estrategias de prevención farmacológicas y nutricionales del estreñimiento..	31
4.2.4. Estrategias de prevención farmacológicas y nutricionales de la alteración del sabor.....	32
4.2.5. Estrategias de prevención farmacológicas y nutricionales de la mucositis....	33
5. Conclusiones.....	34
6. Bibliografía.....	35

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

BHE; Barrera Hematoencefálica

CZGQ; zona “gatillo” quimiorreceptora

DHF; Dihidrofolato

DHFR; Dihidrofolato-reductasa

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

FAO; Food and Agriculture Organization of the United Nations

Fase GO; etapa de reposo

Fase M; Mitosis

FECMA; Federación Española de Cáncer de Mama

GEICAM; Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama

MTX; Metotrexato

NVIQ; Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

OMS; Organización Mundial de la Salud

RA; Respuesta aguda

RAM; Reacciones adversas a medicamentos

RC; Respuesta completa

RT; Respuesta tardía

SENBA; Sociedad Española de Nutrición Básica Aplicada

SEOM; Sociedad española de Oncología Médica

SNC; Sistema Nervioso Central

SOLTI; Grupo español de estudio, tratamiento y otras estrategias experimentales en tumores sólidos.

THF; Tetrahidrofolato

VGS-gp; Valoración Global Subjetiva generada por el paciente

## **1. INTRODUCCIÓN**

El término malnutrición se refiere a las carencias, excesos o desequilibrios en la ingesta de energía, proteínas y/o otros nutrientes. Aunque el uso habitual del término “malnutrición” no suele tenerlo en cuenta, su significado incluye en realidad tanto la desnutrición como la sobrealimentación. La desnutrición es el resultado de una ingesta de alimentos que es, de forma continuada, insuficiente para satisfacer las necesidades de energía alimentaria, de una absorción deficiente y/o de un uso biológico deficiente de los nutrientes consumidos. Habitualmente, genera una pérdida de peso corporal. Contribuye a cerca de un tercio de todas las muertes infantiles. Las crecientes tasas de sobrepeso y obesidad en todo el mundo están asociadas a un aumento en las enfermedades crónicas como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Estas enfermedades están afectando con cifras crecientes a las personas pobres y las más vulnerables<sup>1</sup>.

La malnutrición es muy frecuente en los pacientes con cáncer, con una incidencia del 40-80%. Siendo la mayor causa de morbilidad y mortalidad, incrementando el riesgo de complicaciones, la prolongación de la estancia hospitalaria, la reducción de la respuesta al tratamiento y la calidad de vida. La expresión máxima de malnutrición es la caquexia tumoral, produciendo un profundo impacto sobre el estado físico, psicológico y social de los pacientes al provocar un claro deterioro de la calidad de vida, la capacidad funcional, la autoimagen, la autoestima y la expectativa de supervivencia. Este complejo síndrome sistémico está relacionado directamente con una enfermedad subyacente, que provoca una intensa anorexia, astenia y pérdida de peso. Esto se debe a que su metabolismo se encuentra alterado, marcado por un incremento de la proteólisis y la lipólisis, mientras que la síntesis muscular de proteína está disminuida, provocando finalmente una pérdida de masa muscular y grasa. Dicho cuadro clínico representa de un 10-22% de todas las muertes por cáncer y es un proceso frecuente, especialmente en fases avanzadas<sup>2,3</sup>.

### **1.1.Relacion entre nutrición y cáncer**

El cáncer es una de las enfermedades de mayor importancia sanitaria, no solo por su frecuencia sino por su alta morbi-mortalidad y por la importante repercusión sobre la calidad de vida del paciente y su familia<sup>4</sup>.

Los datos de Incidencia de cáncer en España en 2012 eran de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes  $\geq 65$  años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes

por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población  $\geq 65$  años (Tabla 1)<sup>4</sup>. El crecimiento de la población y su envejecimiento explicarían fundamentalmente este incremento<sup>4</sup>.

**Tabla 1.** Incidencia de cáncer en España por edad en 2012 y predicción para el 2015.

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		128550	86984	215534
	< 65 años	46202	39225	85427
	> = 65 años	82348	47759	130107
2015		135954	91122	227076
	< 65 años	48555	40487	89042
	> = 65 años	87399	50635	138034
	Cambio demográfico	7404	4138	11542
	< 65 años	2353	1262	3615
	> = 65 años	5051	2876	7927

La relación entre nutrición y cáncer es doble: por un lado una alimentación inadecuada puede aumentar la incidencia de determinados cánceres (aproximadamente el 30-40% de los cánceres en hombres tiene relación con la alimentación, y hasta el 60% en el caso de las mujeres) y por otro lado el propio cáncer y sus tratamientos pueden inducir la aparición de malnutrición, que aparece hasta en el 40-80% de los pacientes neoplásicos en el curso de la enfermedad. En el momento actual en que la obesidad es una epidemia mundial, el propio exceso de peso se ha convertido en un factor a tener en cuenta en la génesis del cáncer, sobre todo en los de mama, próstata y endometrio, así como que la propia mortalidad de algunos tipos de cáncer (hígado, páncreas...) aumenta con la obesidad. En EE.UU. cada año se podrían evitar 90.000 muertes por cáncer si los adultos mantuviesen su peso por debajo de un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup><sup>5</sup>.

La caquexia tumoral será responsable directa o indirecta de la muerte en un tercio de los pacientes con cáncer<sup>6</sup>.

**Tabla 2.** Frecuencia de la pérdida de peso en los pacientes con cáncer<sup>4</sup>.

Tumor	Nº pacientes	Pérdida de peso en los 6 meses previos (%)			
		0	0-5	5-10	> 10
LNH favorable	290	69	14	8	10
Mama	289	64	22	8	6
LMA	129	61	27	8	4
Sarcoma	189	60	21	11	7
LNH desfavorable	311	52	20	13	15
Colon	307	46	26	14	14
Próstata	78	44	28	18	10
CMP	436	43	23	20	14
CNMP	590	39	25	21	15
Páncreas	111	17	29	28	26
Gástrico no medible	179	17	21	32	30
Gástrico medible	138	13	20	29	38
Total	3.047	46	22	17	15

LNH: linfoma no Hodgkin; LMA: leucemia mieloide aguda; CMP: carcinoma microcítico de pulmón; CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón.

## 1.2. Causas de desnutrición en el paciente neoplásico

Las causas de desnutrición en el cáncer son múltiples. Por un lado, se producen cambios metabólicos que influyen sobre el apetito y la utilización de nutrientes. Por otro lado, los tratamientos aplicados pueden empeorar aún más el déficit de ingesta, dando lugar a un deterioro en el estado nutricional del paciente. La detección de la existencia de estos factores y el tratamiento precoz de los déficits nutricionales, si los hay, es imprescindible en el paciente con cáncer, especialmente si va a ser sometido a terapia antineoplásica agresiva.

Las causas de desnutrición que se detallan a continuación pueden estar asociadas con el tumor, con el paciente o con el tipo de tratamiento<sup>7</sup>.

### Relacionadas con el tumor:

- Alteraciones mecánicas o funcionales del aparato digestivo
- Alteraciones metabólicas
- Secreción de sustancias caquectizantes como por ejemplo citoquinas proinflamatorias.

### Relacionadas con el paciente:

- Hábitos adquiridos
- Anorexia y caquexia cancerosa
- Factores psicológicos
- Patologías acompañantes

**Relacionadas con el tratamiento:**

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Otros tratamientos farmacológicos

### **1.3. Consecuencias de desnutrición en el paciente oncológico**

La desnutrición es uno de los cuadros patológicos más comunes en el paciente oncológico y suele ser de tipo mixto, energético-proteica. La pérdida de masa muscular que se produce en la desnutrición conlleva una pérdida de fuerza que tiene importantes consecuencias sobre el estado funcional del individuo, aumenta la dependencia de cuidados de terceros y disminuye su calidad de vida. La inactividad, como consecuencia de la progresiva pérdida de peso, también contribuye a disminuir la capacidad funcional por desarrollo de atrofia muscular. Debido a este proceso, también el diafragma y demás músculos respiratorios, sufren atrofia y deterioro funcional, lo que produce un descenso de las presiones inspiratoria y espiratoria, y de la capacidad vital<sup>8</sup>.

La malnutrición energético-proteica que se produce en estos pacientes también afecta su capacidad inmune, principalmente a nivel de la inmunidad celular y aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, importante fuente de morbilidad en este grupo de pacientes. Por otra parte, la desnutrición también altera los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la deshiscencia de sutura. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancias que contribuyen a elevar los costes de los tratamientos<sup>9,10</sup>. En última instancia, en los pacientes malnutridos también se producen alteraciones cardíacas en forma de disminución de la masa miocárdica y del gasto cardíaco<sup>8</sup>. Además, es importante tener en cuenta los efectos de la desnutrición sobre la mortalidad, asociándose la pérdida de peso severa a una menor supervivencia. De hecho, la pérdida de peso es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el cáncer avanzado<sup>11</sup>.

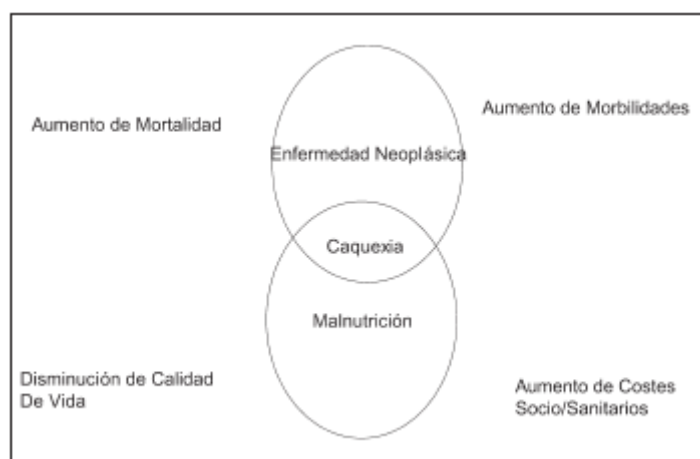
La desnutrición acompañada con importante pérdida de peso se asocia, además, a una menor respuesta a la quimioterapia y a una peor tolerancia. Las diferencias en la respuesta a la quimioterapia pueden ser el reflejo de que en los pacientes malnutridos la cinética de las células tumorales también esté



lenticada, siendo entonces menos sensibles a los agentes quimioterápicos. Por otra parte, la malnutrición impide una adecuada tolerancia a los tratamientos, aumentando la toxicidad de los mismos. La disminución de proteínas circulantes es un obstáculo para un adecuado ligamiento de los fármacos a éstas, alterando sus períodos de semivida y sus características farmacocinéticas<sup>12</sup>.

Se ha estimado que el 20-50% de los pacientes que padecen cáncer experimentan caquexia y alrededor del 65-80% en la fase terminal de la enfermedad. La caquexia no solo aumenta la morbi-mortalidad, sino que disminuye claramente la calidad de vida del paciente oncológico y además aumenta claramente el gasto sanitario (fig. 1)<sup>13</sup>.

**Figura 1.** Relaciones y consecuencias de la desnutrición y la caquexia cancerosa<sup>13</sup>.



#### 1.4.Quimioterapia antineoplásica

El conjunto de tratamientos que se emplean contra el cáncer se denomina, de forma genérica, tratamiento antineoplásico<sup>14</sup>. Dentro de este conjunto, la quimioterapia antineoplásica (citostáticos) agrupa diversos fármacos: derivados naturales, antibióticos etc.. . Además existen otras terapias que incluyen tratamiento hormonal y otros fármacos tales como anticuerpos monoclonales y diversos fármacos en desarrollo.

#### 1.5.Historia de la quimioterapia

La primera sustancia que se investiga como agente quimioterápico, el gas mostaza, no se desarrolló como tal sino se usó como arma química durante la Primera Guerra Mundial, y se estudió más a fondo

durante la Segunda Guerra Mundial. En una operación militar de la Segunda Guerra Mundial, el bombardeo de un barco aliado que llevaba un cargamento de este gas provocó que esta sustancia que es líquida se esparciera por el agua a la vez que los marineros trataban de ponerse a salvo. Al ser rescatados tuvieron que ser tratados debido a los efectos del gas mostaza. Muchos de ellos sufrían una peligrosa reducción del número de glóbulos blancos en la sangre. Entonces algunos médicos pensaron que el gas mostaza podría ser un posible tratamiento para algunas leucemias que se caracterizan por una sobreproducción de glóbulos blancos. Debido a la alta toxicidad del gas mostaza, que contiene azufre, probaron en pacientes leucémicos mostazas nitrogenadas y observaron que provocaba una mejora evidente en diferentes casos. Por ello, variantes de las mostazas nitrogenadas y de azufre que se habían desarrollado como armas químicas se probaron en la última década de 1940 como sustancias anticancerígenas en linfomas, y aunque ninguna provocó la remisión del tumor, sus efectos retardando el tumor fueron evidentes y ofrecieron una nueva arma en la lucha contra el cáncer: la quimioterapia<sup>15</sup>.

Poco después de la Segunda Guerra Mundial, se realizó un segundo gran avance en el desarrollo de quimioterapia. Sidney Farber, un patólogo de la Escuela Médica de Harvard, estudiaba los efectos del ácido fólico en los pacientes con leucemia. El ácido fólico, una vitamina esencial para el metabolismo del ADN (no se conocía la importancia del ADN en ese momento). Dicho agente parecía estimular la proliferación de células de leucemia linfoblástica aguda cuando era administrada a niños con dicho tipo de cáncer. Farber usó metabolitos análogos, la aminopterina, amethopterina conocido hoy como metotrexato (MTX), que eran antagónicos al ácido fólico, y bloqueaban la función de las enzimas que requerían metabolitos. Cuando se administraron a niños con leucemia linfoblástica aguda en 1948, estos agentes se convirtieron en los primeros fármacos que indujeron la remisión en niños con leucemia linfoblástica aguda. La remisión fue breve, pero el principio había quedado establecido: los antimetabolitos podían suprimir la proliferación de células malignas, y podían, de esta forma, restablecer el funcionamiento normal de la médula ósea. A lo largo de las siguientes décadas el arsenal de quimioterapia no ha dejado de crecer y en la actualidad son numerosos los ensayos clínicos de fármacos antineoplásicos que están en desarrollo.

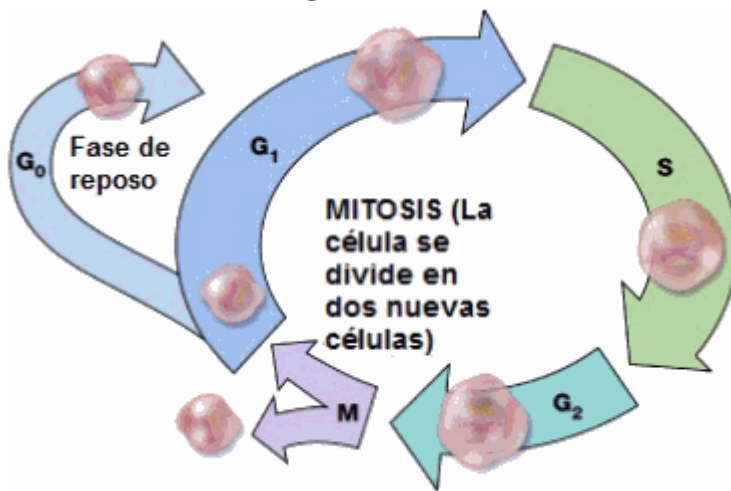
### **1.6.Función de la quimioterapia**

El conocimiento del ciclo celular es imprescindible para comprender el mecanismo de acción y efectos de los fármacos antineoplásicos ya que pretenden frenar la proliferación y/o el crecimiento celular.

El ciclo celular consiste en una serie de fases por las cuales pasan, tanto las células normales como las cancerosas, para formar células nuevas. Las cinco fases de ciclo celular se designan con letras y

números (Fig 2)<sup>16</sup>. Como la reproducción celular es un proceso continuo, el ciclo celular se muestra en forma de círculo. Todas las fases regresan a la fase de reposo (G<sub>0</sub>) que es el punto de partida. Cuando la célula se reproduce, el resultado son dos células nuevas idénticas. Cada una de las dos células que se originan de la primera célula puede pasar por este ciclo celular otra vez cuando se necesitan células nuevas.

**Figura 2. El ciclo celular**



**Fase G<sub>0</sub> (etapa de reposo):** la célula aún no comienza a dividirse. Las células pasan una gran parte de su vida en esta fase. Dependiendo del tipo de célula, la etapa G<sub>0</sub> puede durar desde unas pocas horas hasta unos pocos años. Cuando la célula recibe una señal de reproducirse, pasa a la fase G<sub>1</sub>.

**Fase G<sub>1</sub>:** durante esta fase, la célula comienza a sintetizar más proteínas y a crecer, para que las células nuevas tengan el tamaño normal. Esta fase dura aproximadamente de 18 a 30 horas.

**Fase S:** en la fase S, los cromosomas que contienen el código genético (ADN) se replican para que ambas células nuevas tengan hebras iguales de ADN. La fase S dura aproximadamente de 18 a 20 horas.

**Fase G<sub>2</sub>:** en la fase G<sub>2</sub>, la célula revisa el ADN y comienza a prepararse para dividirse en dos células. Esta fase dura aproximadamente de dos a 10 horas.

**Fase M (mitosis):** en esta fase, que dura sólo de 30 a 60 minutos, la célula se divide para formar dos células nuevas.

Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. El ciclo celular es importante porque muchos de estos medicamentos sólo ejercen su acción en células que se están reproduciendo activamente (no en células que se encuentran en la fase de reposo, G<sub>0</sub>). Algunos de estos fármacos

atacan específicamente las células en una fase particular de su ciclo (por ejemplo en la fase M o S). Al entender el funcionamiento de estos agentes se pueden establecer las asociaciones de fármacos que tienen probabilidades de conseguir efectos farmacológico favorables y determinar la frecuencia de administración de las dosis atendiendo a la duración de las fases celulares. Los fármacos antineoplásicos no pueden discriminar entre las células en reproducción de los tejidos normales y las células neoplásicas. Esto significa que las células normales pueden ser dañadas y causar reacciones adversas al medicamento. Cada vez que se administra la quimioterapia, se trata de encontrar un equilibrio entre la destrucción de las células cancerosas (para curar o controlar la enfermedad) y la preservación de las células normales (para aminorar los efectos secundarios indeseables)<sup>17</sup>.

### 1.7.Fármacos antineoplásicos: Generalidades, tipos y mecanismos de acción

Teniendo en cuenta la gran variedad de fármacos antineoplásicos de los que se dispone, el presente estudio se centra en los fármacos citostáticos que pueden establecerse diferentes clasificación atendiendo a su mecanismo de acción, su origen, etc.. (Tabla 3)<sup>14</sup>.

**TABLA 3.** Clasificación de los citostáticos<sup>14</sup>.

<b>Agentes alquilantes</b> <i>Mostazas nitrogenadas</i> Ciclofosfamida Ifosfamida Melfalán Clorambucilo Tiotepa <i>Nitrosureas</i> Cloroetilnitrosoureas Carmustina (BCNU) Lomustina (CCNU) Semustina (metil-CCNU) Fotemustina Bendamustina Metilnitrosoureas Estreptozotocina Clorozotocina Dacarbacina (DTIC) Temozolamida  <b>Antibióticos antitumorales</b> <i>Antraciclinas</i> Daunorubicina Doxorubicina (adriamicina) 4-Epirubicina	<b>Antibióticos antitumorales</b> <i>Antraciclinas</i> Idarubicina Adriamicinas liposomales <i>Actinomicina D</i> <i>Mitomicina C</i> Bleomicina  <b>Derivados de plantas</b> <i>Alcaloides de la Vinca</i> Vincristina Vindesina Vinblastina Vinorelbina Vinflunina <i>Alcaloides del tejo</i> Paclitaxel Docetaxel <i>Camptotecinas (topoisomerasa I)</i> Irinotecán (CPT-11) Topotecán Epipodofilotoxinas (topoisomerasa II) Etopósido (VP-16) Tenipósido (VM-26)	<b>Antimetabolitos</b> <i>Antifolatos</i> Metotrexato <i>Análogos de las purinas</i> Mercaptopurina Tioguanina Alopurinol <i>Análogos de las pirimidinas</i> Arabinósido de citosina (ARA-C o citarabina) Gemcitabina 5-Fuorouracilo (5-FU) Raltitrexed <i>Análogos de la adenosina</i> Fludarabina  <b>Derivados de platino</b> Cisplatino Carboplatino
--	---	--

El conocimiento las características farmacodinámicas de los citostáticos es importante ya que, de su mecanismo de acción se derivan no sólo efectos terapéuticos sino también reacciones adversas. A continuación se detalla el mecanismo de acción de los diferentes grupos indicados en la (Tabla 3)<sup>14</sup>.

#### **Agentes alquilantes:**

Son fármacos antineoplásicos que se unen al ADN formando enlaces covalentes con grupos alquilo. Sustituyen un hidrógeno del ADN por un grupo alquilo del fármaco y originan puentes de unión intracatenarios o intercatenarios en el ADN. De esta manera bloquean la replicación del ADN celular y la transcripción de ARN y, por tanto, la mitosis y la síntesis de proteínas. Ejercen su acción durante todo el ciclo celular, pero son más activos sobre las células en rápida división.

#### **Antibióticos antitumorales:**

Su mecanismo de acción parece ser múltiple: producen alteraciones de la replicación y de la transcripción proteica. Se distribuyen por todo el organismo pero no llegan al Sistema Nervioso Central (SNC).

#### **Derivados de plantas:**

Son agentes específicos del ciclo celular que actúan durante la metafase de la mitosis. Se unen específicamente a una proteína que forma el huso mitótico, denominada tubulina, y alteran el movimiento del huso celular, ocasionando su destrucción y la dispersión de los cromosomas impidiendo la mitosis.

#### **Antimetabolitos:**

Se unen competitivamente a la dihidrofolato-reductasa (DHFR), inhibiendo de esta manera el paso de dihidrofolato (DHF) a tetrahidrofolato (THF), el cual actúa como donante de grupos monocarbonados para la síntesis de purinas y pirimidinas, y en definitiva, de los ácidos nucleicos.

**Derivados de platino:** El cisplatino y el carboplatino presenta un mecanismo y un espectro de actuación muy similar. Se une a una molécula de ADN formando puentes intracatenarios e intercatenarios mediante enlaces covalentes.

Teniendo en cuenta que los efectos de estos fármacos no son selectivos sobre la célula tumoral tal y como se ha comentado anteriormente, se producirá toxicidad principalmente sobre los diferentes tejidos del organismo que se encuentran en rápido crecimiento. Así, entre los tejidos más afectados

destacan la piel y faneras (alopecia y alteraciones cutáneas), las mucosas (úlceras bucales, estomatitis, diarrea), la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia y anemia), las células germinales (esterilidad, habitualmente transitoria) y también las células gonadales. Además pueden afectar a otros órganos como: pulmón, hígado, riñón y estructuras nerviosas. Asimismo, puede ocasionar una modificación estructural del genoma, originando mutagenicidad y carcinogenicidad. Por último también puede alterar las células de la inmunidad celular produciendo depresión inmunitaria, lo que favorecería el riesgo a infecciones por virus, bacterias y hongos.

## **2. OBJETIVOS**

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado nos planteamos los siguientes objetivos:

- 1) Valorar las alteraciones a nivel del tubo digestivo derivadas del tratamiento quimioterápico
- 2) Evaluar las estrategias farmacológicas y nutricionales en la prevención y tratamiento de la malnutrición en pacientes con quimioterapia

### 3. Material y métodos

La metodología de este estudio se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica en la que se han utilizado diversas fuentes de información basadas en revisión de textos básicos y artículos científicos relacionados con el tema propuesto, obtenidos mediante consulta de diferentes bases de datos actualizadas tanto nacionales como internacionales. Así mismo se ha obtenido información de páginas web científicas reconocidas.

Para la revisión bibliográfica se ha accedido a las siguientes bases de datos:

- PubMed.
- Science Direct.
- Scientific Electronic Library Online (Scielo).

Además, se han consultado fuentes terciarias como libros de texto:

- Florez, J, Farmacología Humana, editorial Masson 6º edición 2014.
- F. José Mataix Verdú. Tratado de nutrición y alimentación, Alimentación y Cáncer. Editor Oceano/Ergon, 2009.
- Martínez Roque, Cancerología 2 (2007).
- Apoyo nutricional en el paciente oncológico. Editor Francisco Botella Romero.
- Capítulo IV: Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico
- Nutrición y cáncer. Editor: Ovidio Hernandez Requejo.
- Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria. Capítulo 11. Oncología. Novartis.
- F. José Mataix Verdú. Tratado de nutrición y alimentación. Cancer. Editor Oceano/Ergon, 2009.
- Velezquez. Manual de Farmacología. Básica y Clínica. Editorial Médica Panamericana 2013.

Igualmente se han utilizado las siguientes páginas web de carácter científico:

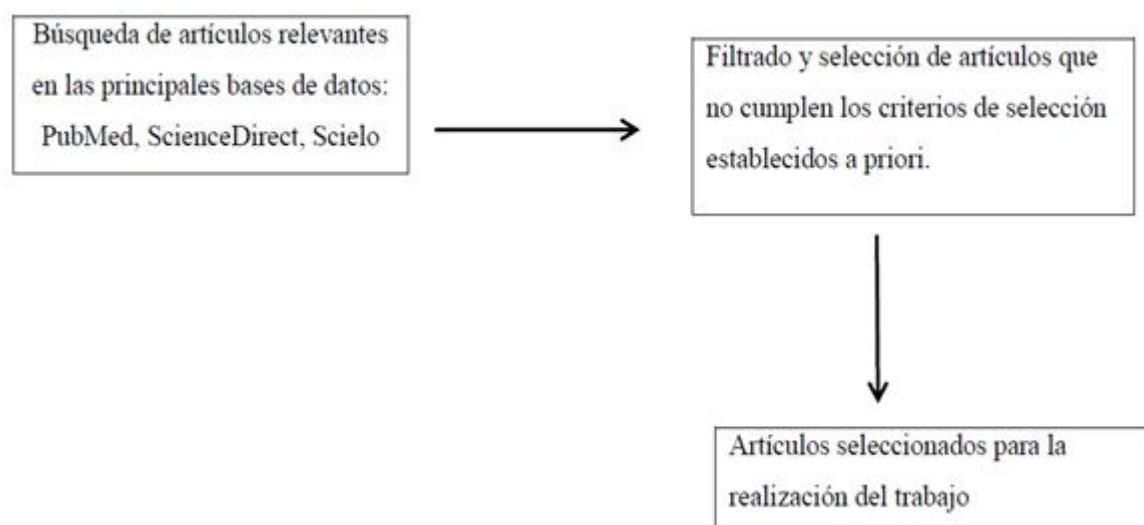
- <http://medlineplus.go.es>
- <http://www.fao.org>
- <http://www.eatright.com>



- <http://www.cancer.org>
- <http://www.seom.org>

El criterio de selección de los artículos de revisión y de los artículos originales (fuentes primarias) ha sido atendiendo al grado de evidencia científica, obtenidos de revistas indexadas en las bases de datos anteriormente citadas. (Fig. 3)

**Figura 3.** Resumen selección de artículos



La (tabla 4) muestra el resumen de la estrategia de búsqueda realizada.

**Tabla 4.** Resumen estrategia de búsqueda

<b>Bases de datos utilizadas</b>	Medline (Pudmed), Elsevier (ScienceDirect) y Scielo.
<b>Términos de búsqueda</b>	Malnutricion, cancer, desnutrición por cancer, alteraciones del tracto digestivo.
<b>Período de publicaciones de artículos</b>	Desde 2005 hasta 2015
<b>Tipos de artículos</b>	Revisiones bibliográficas, artículos publicados de intervenciones clínicas.

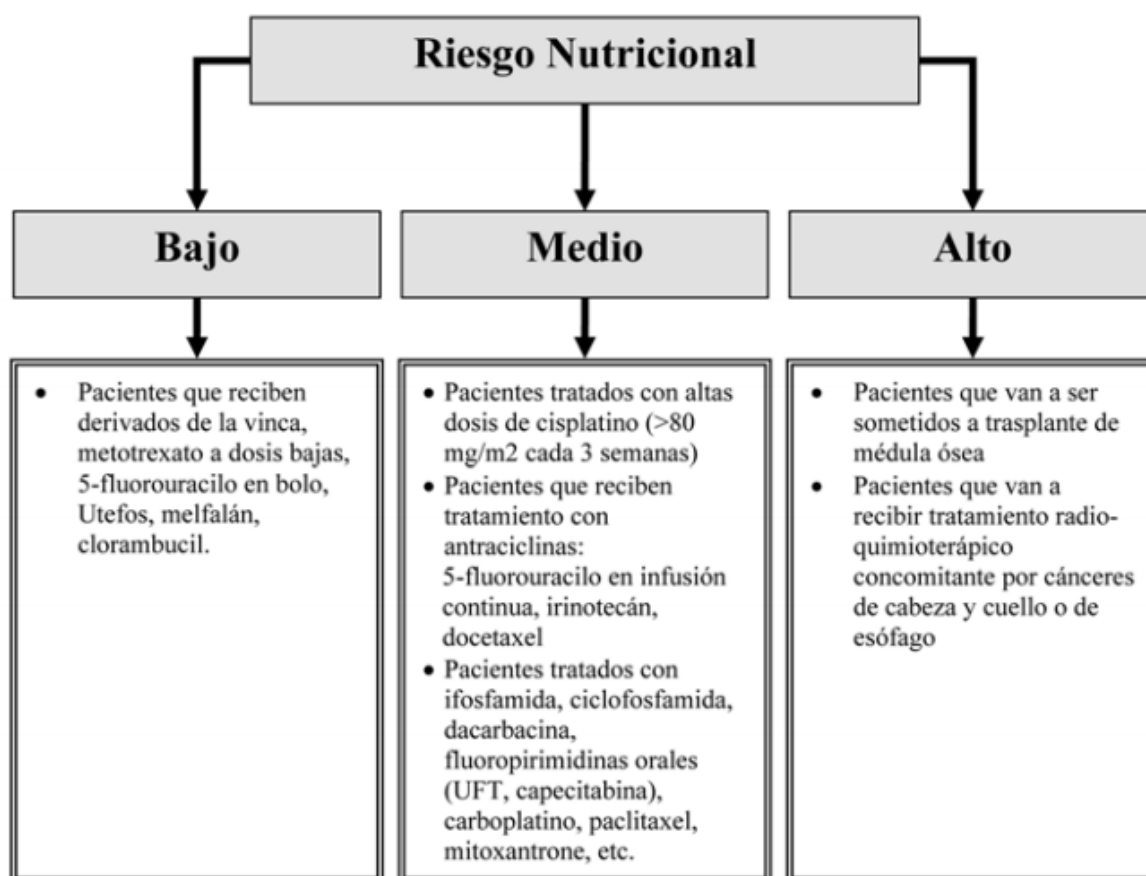
--	--

#### 4. RESULTADOS Y DISCURSIÓN

En los pacientes con cáncer existe una gran dificultad para mantener o mejorar su estado nutricional cuando están sometidos a terapia quimioterápica por los efectos adversos que se manifiestan. Lo cual produce un gran deterioro del estado de salud, con el consecuente aumento de complicaciones y una disminución de la tolerancia al tratamiento oncológico, interfiriendo así en la calidad de vida del paciente<sup>18</sup>.

Para mejorar la situación nutricional de los pacientes con cáncer y ante la creciente demanda debido al gran aumento en el número de diagnósticos<sup>19</sup>, un grupo de profesionales sanitarios con apoyo de la SENBA (Sociedad Española de Nutrición Básica Aplicada) crearon un protocolo de evaluación e intervención nutricional<sup>20</sup>. Se clasificaron a los pacientes tres pasos: 1) Según el tipo de tratamiento oncológico que reciben ya sea tipo curativo o tipo paliativo. 2) Según el riesgo nutricional de la terapia antineoplásica (tabla 5)<sup>20</sup>. 3) De acuerdo a la valoración Global Subjetiva generada por el paciente (VGS-gp) que clasifica a los pacientes en: A. Pacientes con adecuado estado nutricional. B. Pacientes con malnutrición o a riesgo de malnutrición C. Pacientes con malnutrición severa. Con respecto a los resultados se observó que más de la mitad sufren malnutrición (64%), llegando a incrementarse el valor hasta un 81% en pacientes con tratamiento paliativo. En este estudio, mayoría de los pacientes tienen tratamiento de intención curativa (83%) y reciben tratamiento oncológico de intensidad moderada o de alto riesgo nutricional (69%). Tras evaluar el VGS-gp se observó que el 68% de los pacientes tienen algún tipo de dificultad en la alimentación. De ellas, un 42.5% tuvo falta de apetito, el 40% náuseas, 35% estreñimiento, 31% plenitud gástrica, 27% vómitos, 21% disfagia, 21% depresión, 19% dolor, el 16% refirió olores desagradables, el 16% problemas dentales, el 13% refiere que los alimentos no tienen sabor, el 12% sienten sabores desagradables y 11% diarrea. Con todo esto, mas de la mitad de la población requirió recomendaciones dietéticas específicas para el control de los síntomas que dificultaban la ingesta de alimentos y tras la intervención nutricional más de la mitad (60%) mantuvo su peso y una sexta parte lo aumento. Por lo tanto, la aplicación de este protocolo es útil, sencillo y podría facilitar la detención de malnutrición en los pacientes oncológicos<sup>21</sup>.

**Tabla 5.** Riesgo nutricional en función del tratamiento quimioterápico<sup>20</sup>.



#### 4.1. Alteraciones a nivel del tubo digestivo derivadas del tratamiento quimioterápico.

Del tratamiento oncológico por la administración de quimioterápicos se originan abundantes reacciones adversas a medicamentos (RAM) en diferentes órganos y sistemas, como se ha comentado anteriormente, derivadas de las alteraciones que éstos provocan no solamente en las células tumorales, sino también en las células sanas. La gravedad que provoca estos efectos depende directamente de las características del paciente (tipo de enfermedad tumoral, estado general, enfermedades concomitantes, etc.), siendo en numerosas ocasiones controlables. En otras pueden agravar el estado general del

enfermo e incluso complicarse produciendo fatales consecuencias. De ahí la necesidad del conocimiento más completo de estas RAM a fin de su prevención y de un adecuado tratamiento<sup>22</sup>.

Los principales efectos adversos de la quimioterapia en el tracto gastrointestinal son náuseas y vómitos (los más frecuentes), estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, disfagia, mucositis y pérdida de apetito que conlleva a anorexia<sup>23</sup>.

En los siguientes apartados se abordan las reacciones adversas a quimioterápicos que afectan al tubo digestivo.

#### **4.1.1. Náuseas y Vómitos**

Las náuseas y los vómitos, además de ser los efectos secundarios más frecuentes derivados del tratamiento con algunos quimioterápicos, suelen ser los más temidos por el paciente. Pueden aparecer tempranamente (1 ó 2 horas después de la administración) o tardíamente (24 horas o más después del ciclo). Generalmente desaparecen en unos pocos días. Además, en ocasiones algunos pacientes experimentan vómitos anticipatorios, previos a la sesión quimioterapia, debido a la asociación con diversos estímulos junto a un nivel de ansiedad importante<sup>23</sup>.

Se han identificado cinco síndromes eméticos<sup>22</sup>:

**-Vómitos agudos:** Son aquellos que aparecen dentro de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia.

**-Náuseas y vómitos retardados:** Son aquellos que aparecen tras las 24 horas de la administración de la quimioterapia.

**-Náuseas y vómitos inmediatos:** Son aquellos que aparecen a pesar del tratamiento antiemético preventivo.

**-Vómitos refractarios:** Los que tienen lugar en los ciclos siguientes, cuando la profilaxis antiemética o de rescate ha fallado en los ciclos iniciales.

**-Vómito anticipatorio:** Es una respuesta condicionada o aprendida que típicamente ocurre antes, durante o después de la administración de la quimioterapia. Las drogas antieméticas parecen ser ineficaces en controlar las náuseas y los vómitos anticipatorios una vez que éstos se han manifestado.

El vómito inducido por los quimioterápicos se produce por un estímulo de carácter químico. Esta acción emetizante puede deberse a la estimulación de diversos niveles<sup>24</sup>:

- a) Sobre el propio centro del vómito.
- b) Por acción directa sobre terminaciones nerviosas vegetativas situadas en su mayoría en la mucosa del tubo digestivo.
- c) Por liberación de neurotransmisores que activan dichas terminaciones.
- d) Por activación de la región quimiosensible situada en el tronco cerebral que, a su vez, activa el ciclo del vómito. Esta región quimiorreceptora esta situada en la porción lateral de cada área postrema del suelo del IV ventrículo y es activada por estas sustancias químicas (se le denomina zona “gatillo” quimiorreceptora) (CZGQ), que carece de barrera hematoencefálica (BHE)<sup>24</sup>.

Ha habido diversos intentos de clasificar los fármacos quimioterápicos por su potencial emetógeno. En la siguiente tabla (tabla 6)<sup>25</sup> se muestran los diferentes agentes basándose en la incidencia de vómitos inducida por los mismos. Los regímenes que contienen cisplatino se consideran de alto riesgo, ya que aparecen vómitos en más del 90% de los pacientes. Para los esquemas que no contienen cisplatino, los agentes de alto riesgo son los que provocan vómitos entre el 30-90% de los casos. El grupo de riesgo intermedio incluye agentes que provocan vómitos en el 10-30% de los pacientes, mientras que los de bajo riesgo serían los que los provocan en menos del 10% de los pacientes<sup>26</sup>. Además del tipo de fármaco es importante tener en cuenta las dosis utilizadas y los esquemas de combinación utilizados.

**Tabla 6.** Potencial emetógeno de determinados fármacos quimioterápicos<sup>25</sup>.

<b>RIESGO ALTO</b>	<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	<b>RIESGO BAJO</b>
Cisplatino	Docetaxel	Vinorelbina
Carboplatino	Etopósido	Vincristina
Ciclofosfamida	Irinotecán	Fluorouracilo
Doxorrubicina	Paclitaxel	Vinblastina
Epirrubicina	Topotecán	Metotrexate
Ifosfamida	Gemeltabina	Bleomicina

Diferentes estudios sobre la emesis en pacientes en tratamiento con quimioterapia han identificado ciertas características dependientes de los pacientes que influyen en el grado de emesis. Así pues se sabe que la emesis post-quimioterapia se va a ver influenciada por factores propios de cada paciente.

Es importante realizar una detallada anamnesis antes de iniciar el tratamiento para detectar aquellos factores que pueden influir en los vómitos relacionados con el tratamiento. Los factores más importantes son: edad, sexo, alteraciones psicológicas, alcoholismo, radioterapia concomitante, antecedentes de tratamientos radioterápicos previos, nivel de motivación, emesis durante el embarazo<sup>27</sup>.

Por otro lado los distintos agentes quimioterápicos pueden causar diferentes formas de emesis. Este hecho es importante ya que el conocimiento de su fisiopatología permite el uso de diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción. El objetivo del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia es la eliminación completa de éstos aunque es difícil de conseguir. Así, el objetivo final es lograr la mayor mejora posible de la calidad de vida del paciente, como veremos en el apartado de prevención de éstos.

#### **4.1.2. Diarrea**

Cuando la quimioterapia afecta a las células que recubren el intestino, el funcionamiento del mismo se puede ver alterado. Como consecuencia, el intestino pierde la capacidad de absorber el agua y los distintos nutrientes, dando lugar a una diarrea, lo que puede producir tanto una disminución de la calidad de vida del paciente como complicaciones médicas importantes por depleción de volumen y alteraciones electrolíticas. Su severidad se evalúa en función del número de deposiciones/día, la presencia de deposiciones nocturnas, la necesidad de tratamiento intravenoso y la presencia de moco y/o sangre en las heces<sup>28</sup>.

Este efecto adverso está especialmente relacionado con determinados agentes quimioterápicos como: 5-Fluorouracilo, metotrexate, Ara-C, iridotecán, entre otros. Esta toxicidad, en la mayoría de las ocasiones, es considerada como autolimitada y cede una vez suspendida la medicación<sup>29</sup>.

Produce 2 tipos de diarrea:

a) Aguda (inmediatamente en las próximas 24 horas) ocurre en el 30% de los pacientes. Es debido a un síndrome colinérgico, no tiene relación con la dosis, es de corta duración y suele repetirse en diferentes ciclos

b) Subaguda, a partir del quinto día. Ocurre en el 87% de los pacientes y es grave en el 39%. No depende de la dosis acumulada. Es imprevisible, aunque si no aparecen en el primer ciclo, el riesgo en los sucesivos es menor<sup>30</sup>.

#### **4.1.3. Estreñimiento**

Algunos fármacos quimioterápicos pueden disminuir los movimientos intestinales favoreciendo la absorción del líquido de las heces, por lo que éstas se vuelven secas y duras, dando como resultado un cuadro de estreñimiento. Éste puede verse incrementado por los cambios en la alimentación y la disminución de la actividad física como consecuencia del malestar provocado por la quimioterapia<sup>28</sup>. Puede ser causado por medicamentos que puedan producir cambios en el SNC como los alcaloides de la vinca, oxiplatinos, taxanos, entre otros<sup>31</sup>.

Además, su incidencia es más frecuente en mujeres, en los pacientes tratados con analgésicos opioides como morfina, oxicodona y tramadol entre otros y con algunos fármacos antieméticos<sup>22</sup>.

#### **4.1.4. Alteraciones en la percepción del sabor de los alimentos**

La alteración del gusto durante el tratamiento con quimioterapia es un efecto secundario bastante frecuente. Se suele producir por daño directo de las papilas gustativas situadas en la lengua y el paladar. Los pacientes perciben una disminución en el sabor de determinadas comidas o un gusto metálico o amargo de las mismas, sobre todo con los alimentos ricos en proteínas como la carne y pescado. En general, este síntoma desaparece semanas después de finalizar el tratamiento<sup>28</sup>.

Muchos fármacos quimioterápicos pueden inducir trastornos del gusto y/o del olfato y esto puede contribuir a que el paciente tenga menos apetito, no disfrute de la comida por lo que conlleve a la pérdida de peso. Hoy en día en el que la comida forma parte de las relaciones sociales y se asocia al placer, puede contribuir a un deterioro importante de la percepción de calidad de vida de la persona. Se han descrito distintos problemas asociados en los pacientes con este tipo de alteraciones: para cocinar (73%), cambios de humor (68%), pérdidas de apetito (56%) e insuficiente percepción de su propio olor corporal (41%)<sup>32</sup>. La incidencia de estos trastornos asociados a la quimioterapia alcanza hasta un 77% en los distintos estudios. Suelen comenzar al inicio de los tratamientos y en la mayoría de ellos desaparece tras su finalización aunque a veces persisten las alteraciones para el sabor salado durante más tiempo<sup>32,33</sup>.

En un estudio realizado por Steinbach S et al. (2009)<sup>32</sup> en 87 pacientes con degustación de distintos sabores antes, durante y a los 3 meses de finalizado el tratamiento con quimioterapia, se observó que el 75% de los enfermos tenían alteraciones del olor y sabor de los alimentos durante el tratamiento

pero que a los 3 meses desaparecían. Además, en la mayoría, de pacientes producían anorexia, pérdida de peso y una menor energía para poder llevar a cabo las actividades de la vida diarias<sup>32</sup>.

El mecanismo por el que los fármacos citostáticos causan trastornos del sentido del gusto no está del todo aclarado<sup>34</sup>. Algunos fármacos como la ciclofosfamida y la vincristina, producen un sabor especial incluso inmediatamente después de inyectarlas<sup>35</sup>. Otras causas se deben a que pueden afectar a la producción de saliva y mucosidad y, además, ser excretados a través de la saliva a la cavidad oral. Derivados de platino, el fluoracilo, el metotrexate, la adriamicina y los taxanos producen con frecuencia este tipo de alteraciones<sup>36</sup>. Además, en la mayoría de los casos, los fármacos se suelen utilizar en esquemas de poliquimioterapia por lo que no es posible separar el efecto de una sola sustancia del de la interacción entre distintos compuestos<sup>34</sup> ya que, el efecto que se persigue con dichas asociaciones de fármacos es lograr un efecto terapéutico sinérgico con el menor número de RAM al administrar menores dosis de los mismos.

Los trastornos del gusto ya fueron incorporados en los criterios de toxicidad de la quimioterapia del Instituto Nacional del Cáncer en 1999. La escala de calidad de vida de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) QLQ-C30 es una herramienta internacional validada que comprende cinco tipos de escalas funcionales (física, social, emocional, cognitiva y personal), una escala global y nueve escalas de síntomas entre los que figuran las pérdida de apetito con dos ítems específicos que evalúan el sentido del gusto a través de dos preguntas: “¿Ha tenido problemas del sentido del gusto?” y “¿Le sabe diferente la comida y la bebida que usualmente?”<sup>34,37</sup>.

En un estudio (2010)<sup>34</sup> se investigó la relación de los trastornos del gusto y otros parámetros de calidad de vida en 197 pacientes con cáncer de pulmón, páncreas y colorrectal. Se observó que un 70% de pacientes con trastornos de la percepción del sabor y se asoció de forma significativa con distintas dimensiones de calidad de vida, especialmente la pérdida de apetito y la astenia. No hubo diferencias significativas entre los tres tipos de tumores en cuanto a incidencia de estas alteraciones, aunque fueron más severas en los pacientes tratados de cáncer de colon. El régimen que lo produjo con mayor frecuencia e intensidad fue el irinotecán seguido de esquemas de combinación con oxaliplatino. Un 26% del global de los pacientes tuvieron una afectación leve del gusto y un 17,6% moderada-severa<sup>34</sup>.

Por lo tanto, aunque no es uno de los efectos adversos de la quimioterapia más conocidos y estudiados, en la mayoría de los casos son prevalentes en los enfermos con cáncer. No obstante, en la mayoría de los estudios se concluye que se presenta en un alto porcentaje de pacientes pero se remarca su



reversibilidad al poco tiempo de terminar los tratamientos. Por todo ello, es importante, desde el principio, dar recomendaciones dietéticas que incluyan las alteraciones de los sabores y olores, como comentaremos más adelante.

#### 4.1.5. Alteración de la mucosa de la boca

Las células de las mucosas se dividen de forma rápida, por lo que éstas son muy sensibles a los efectos de la quimioterapia, pudiendo aparecer alteraciones en la mucosa oral y del tubo digestivo superior en más de la mitad de los pacientes sometidos a quimioterapia. La alteración más frecuente de la mucosa de la boca durante el tratamiento es la mucositis. Consiste en una inflamación de la misma acompañada de llagas o úlceras dolorosas, que en ocasiones pueden sangrar y sobreinfectarse. Suele aparecer de 7 a 10 días después de iniciar la quimioterapia y generalmente, si no existe infección, mejora al cabo de 1 a 2 semanas. Es importante considerar que la boca es una zona del organismo con un nivel elevado de bacterias y hongos. Cuando la mucosa está alterada y se destruye, como ocurre en la mucositis, se infecta con facilidad dificultando su remisión y favoreciendo el paso de bacterias a la sangre, pudiendo provocar infecciones, sobre todo si el paciente tiene las defensas disminuidas<sup>28</sup>.

Hay muchos quimioterápicos con toxicidad sobre la mucosa oral (tabla 7)<sup>38</sup>, pero los asociados mas frecuentemente con esta complicación son el fluoruracilo y el metotrexate. La severidad de la mucositis puede variar desde un ligero eritema o úlceras indoloras, a lesiones eritematosas, edematosas, ulceradas, que impiden por completo la alimentación oral. Estas alteraciones aparecen a los siete días de comenzar la quimioterapia y pueden persistir varias semanas aunque el tratamiento haya finalizado<sup>39</sup>.

**Tabla 7.** Agentes quimioterápicos con toxicidad sobre la mucosa oral (mucositis)<sup>38</sup>.

5-Fluoracilo	Dactinomicina
Metotrexate	Daunorubicina
Doxorubicina	Doxorubicina
Actinomicina	Mitramicina
Hidroxiurea	Mitomicina
Procarbicina	Vimblastina
Mecloretamina	Vincristina
Citarabina	Hidroxiurea
Mercaptopurina	Procarbicina
Tioguanina	

## **4.2. Estrategias farmacológicas y nutricionales en la prevención y tratamiento de la malnutrición.**

En muchos casos el cáncer se ha convertido en una enfermedad crónica y consecuentemente la vida de los enfermos se ha alargado mucho, aunque no deja, a esta enfermedad, exenta de problemas. Las terapias más efectivas contra la enfermedad suponen trastornos tanto físicos como psíquicos. Mediante una adecuada alimentación se puede paliar algunas de las consecuencias de esta situación.

La alimentación en estos pacientes se plantea en unos casos como apoyo a la terapia antineoplásica (tratamientos curativos) y en otros como ayuda en los tratamientos paliativos<sup>40</sup>. En ambos casos, el objetivo es el mantenimiento de un buen estado nutricional que permita un estado general mejor y una mayor calidad de vida.

### **4.2.1. Prevención mediante estrategias farmacológicas y nutricionales de las náuseas y vómitos**

La mejor estrategia para el tratamiento de las náuseas y vómitos es su prevención. Ésta debe comenzar con el primer ciclo de quimioterapia, ya que, una vez aparece el vómito, resulta más difícil de controlar. Su tratamiento eficaz reduce no sólo la morbilidad para el paciente, sino también las posibles complicaciones médicas que se puedan derivar de los vómitos repetidos<sup>27</sup>.

La importancia de las náuseas y vómitos causados por tratamiento quimioterápico radica en la reducción de la calidad de vida del paciente debido a la multitud de consecuencias clínicas que aparecen, pudiendo incluso hasta provocar el abandono de un tratamiento potencialmente beneficioso<sup>41,42</sup>.

Los factores que afectan a la incidencia y severidad de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) dependen del tratamiento y la variabilidad individual, al igual que del potencial emetógeno de los agentes quimioterápicos (tabla 4)<sup>25</sup> como se ha comentado en el apartado anterior, y de la dosis y vía de administración<sup>41,43</sup>.

Entre los fármacos antieméticos, los principales grupos pertenecen a los siguientes<sup>44</sup>:

- a) Bloqueantes de los receptores D2; benzamidas (metoclopramida, cleboprida y sulpirida), fenotiazinas (tietilperazina, clorpromacina, perfenacina y trifluopromazina) y butirofenonas (haloperidol, droperidol y domperidona).
- b) Bloqueantes de los receptores 5-HT<sub>3</sub>: no benzamidas (ondasetrón, granisetrón, palonosetrón y tropisetrón) y benzamidas (a dosis altas, metoclopramida y cleboprida).
- c) Bloqueantes de receptores NK<sub>1</sub> de la sustancia P: aprepitant.
- d) Otros: esteroides corticales (metilprednisolona y dexametasona), benzodiacepinas (lorazepán), anticolinérgicos (atropina y escopolamina). En cuanto a los derivados del cannabis (dronabinol, nabilona y levonantrodol), el elevado número de efectos adversos ha hecho que estén en desuso.

En el tratamiento farmacológico de las NVIQ se pueden destacar algunos de los fármacos usados para ello como por ejemplo la metoclopramida, que es una benzamida de sustitución que, antes de la introducción de los antagonistas selectivos de los receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), que logran un mejor control de la emesis aguda<sup>45</sup>, se consideraba el agente antiemético más eficaz por si solo ante la quimioterapia altamente ematógena como el cisplatino. Dentro de los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, el ondansetrón, el granisetrón y el dolastrón, se utilizan en el tratamiento antiemético ya que previenen las náuseas y vómitos al impedir que la serotonina liberada por las células enterocromafines en la mucosa gastrointestinal inicie la transmisión aferente al SNC. Otros grupo de fármacos son los antagonista NK<sub>1</sub> como el aprepitant que asociado a la dexametasona ofrecen un mejor control de la emesis retardada<sup>46,47</sup>. Además, las benzodiacepinas, tales como el lorazepán, el midazolam y el alprazolán, se utilizan ya que han llegado a reconocerse como adyuvantes en la prevención y tratamiento de la ansiedad y de los síntomas anticipatorios de las náuseas y vómitos que están asociados con la quimioterapia<sup>29</sup>. A pesar de todos estos avances las NVIQ siguen siendo un problema ya que no existe ningún fármaco que proporcione una protección completa.

En un estudio observacional prospectivo realizado por Pardo et al (2012)<sup>48</sup> se evaluó la eficacia de un protocolo para profilaxis de NVIQ, en pacientes en los que fuera posible un seguimiento de 120 horas tras el ciclo. Se evaluó la respuesta al tratamiento medida como: respuesta completa (RC) (ausencia de náuseas y vómitos, sin necesidad de tratamiento adicional en las 120 horas posteriores al ciclo), respuesta aguda (RA) (en las primeras 24 horas) y respuesta tardía (RT) (entre las 24 y las 120 horas), según si se agustaban o no al protocolo del hospital (tabla 6)<sup>48</sup>. De un total de 167 pacientes se observó una RC en el 71,9% de los casos (88,9% RA y 73,7% RT), con ausencia de vómitos en el 89,8%. El 7,2% de los casos no se ajustaron al protocolo. Por lo tanto, la eficacia de este protocolo es especialmente buena en el control de los vómitos, aunque las náuseas en la fase retardada siga siendo

un problema sin resolver. El control de los vómitos es peor en los pacientes que no se ajustan al protocolo<sup>48</sup>.

**Tabla 8.** Protocolo para la prevención de Náuseas y Vómitos Inducidos por Quimioterapia<sup>48</sup>.

Riesgo de emesis según esquema quimioterápico	Pauta primera elección	Pauta alternativa
Riesgo alto (> 90%)	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 125 mg VO</li> <li>2. Palonosetron 0,25 mg IV directa (en unos 30 segundos)</li> <li>3. Dexametasona 12 mg IV en 100 ml SF en 15 min</li> <li>4. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa los días 1 a 4</li> </ol> <p><b>Día 2</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 80 mg VO</li> <li>2. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Día 3</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 80 mg VO</li> <li>2. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Día 4</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol>	<p>Valorar riesgo de paciente</p>
Riesgo moderado	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Palonosetron 0,25 mg IV directa (en unos 30 segundos)</li> <li>2. Dexametasona 20 mg IV en 100 ml SF en 15 min</li> <li>3. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa los días 1 a 4</li> </ol> <p><b>Día 2-4 (opcional)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8-12 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol>	<p><b>Día 2-4 (opcional)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8-12 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Pauta alternativa</b></p> <p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 125 mg VO</li> <li>2. Palonosetron 0,25 mg IV directa (en unos 30 segundos)</li> <li>3. Dexametasona 12 mg IV en 100 ml SF en 15 min</li> <li>4. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa los días 1 a 4</li> </ol> <p><b>Día 2</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 80 mg VO</li> <li>2. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Día 3</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 80 mg VO</li> <li>2. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Día 4</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h.</li> </ol>
Riesgo bajo	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 4-12 mg VO (o IV) o bien Metoclopramida 10-40 mg VO c/4-6 h PRN</li> <li>2. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir c/4-6 h si precisa</li> </ol>	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Palonosetron 0,25 mg IV directa (en unos 30 segundos)</li> <li>2. Dexametasona 20 mg IV en 100 ml SF en 15 min</li> <li>3. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa los días 1 a 4</li> </ol> <p><b>Día 2-4</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8-12 mg VO (o IV) c/24 h</li> <li>2. Metoclopramida 10-20 mg VO c/4-6 h si precisa</li> </ol>
Riesgo mínimo	Sin profilaxis antiemética	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 4-12 mg VO (o IV)</li> <li>2. Metoclopramida 10-40 mg VO c/4-6 h si precisa</li> <li>3. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa</li> </ol>

En mayo del 2010 se crea un manual “Siéntete bien” que recoge las cuestiones más frecuentes para prevenir y controlar las náuseas y vómitos tras el tratamiento de la quimioterapia. Cuenta con la ayuda de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la participación de la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA), el Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama (GEICAM), el Grupo Español de Estudio, Tratamiento y Otras Estrategias Experimentales en Tumores Sólidos (SOLTI). Como señalan las autoras de este libro<sup>49</sup> se trata de un texto realizado por las pacientes en colaboración con profesionales sanitarios. Son los pacientes las que han formulado las preguntas y las dudas que más les inquietan relacionadas con las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia, a las que se le trata de dar respuesta conjugando el más alto nivel de rigurosidad científica y el lenguaje divulgativo<sup>49</sup>.

La relación entre el consumo de algunos alimentos y el efecto tóxico del tratamiento puede condicionar rechazos. Esta asociación afecta no solamente a alimentos nuevos, sino también a alimentos que se tomaban con regularidad antes de comenzar el tratamiento. Se puede evitar el rechazo a algunas comidas mediante la utilización sistemática de un mismo alimento o bebida antes de la quimioterapia para concentrar, de esta forma, la aversión adquirida en un único alimento, evitando que este rechazo se establezca a otras comidas más importantes en la dieta del paciente<sup>50,51</sup>. En caso de sensación nauseosa puede ser útil tomar alimentos fríos y evitar alimentos ácidos, grasos y también los fritos, al igual que tampoco están indicados los alimentos muy condimentados o con sabores muy intensos. También se recomienda la toma de alimentos más bien secos o con poca agua para que no aumenten demasiado el volumen intragástrico. Se deberán realizar comidas frecuentes y de pequeño volumen, evitando utilizar las bebidas durante las comidas, que deberán tomarse fuera de estas horas y en pequeños volúmenes. El paciente debe permanecer sentado durante una o dos horas después de comer<sup>52</sup>. Para mantener el aporte de líquidos, cuando el paciente se encuentra en situación de hiperemesis, se puede recurrir a administrar zumos dulces, caldos ligeros de carne, pescado y verduras e infusiones en pequeñas cantidades que se irán incrementando si la tolerancia es buena. Si el paciente no tiene intolerancia a la lactosa, la leche puede ser un buen alimento. A continuación se señalan algunas recomendaciones dietéticas para estos pacientes:

- Beber frecuentemente pequeñas cantidades de líquidos para mantener el estado de hidratación.
- Realizar las comidas en un ambiente ventilado sin olores a alimentos y relajado.
- Tomar los alimentos fríos o a temperatura ambiente ya que se toleran mejor.
- Tomar alimentos con poco líquido para no llenar el estómago demasiado.
- Evitar los líquidos en las comidas, a poder ser tomarlos antes o después y en cantidades pequeñas.
- Las comidas deben ser frecuentes y en pequeñas cantidades, ya que se toleran mejor.
- Intentar evitar los periodos de ayuno.

- Evitar las comidas que producen flatulencias, así como el alcohol.
- Evitar alimentos con exceso de grasa.

#### 4.2.2. Prevención mediante estrategias farmacológicas y nutricionales de la diarrea

Los agentes farmacológicos que pueden ser utilizados para el tratamiento de la diarrea crónica incluyen loperamida, antagonistas del receptor de 5-HT<sub>3</sub>, diosmectita, colestiramina, los probióticos, antiespasmódicos, rifaximina, y agentes anti-inflamatorios (Tabla 9)<sup>52</sup>. Teniendo en cuenta sus mecanismos de acción, estos agentes deben ser prescritos adecuadamente.

**Tabla 9.** Agentes farmacológicos para la diarrea<sup>52</sup>.

Opiáceos	Loperamida
Ácidos biliares	Colestiramina
Antagonistas de receptores 5-HT <sub>3</sub>	Ramosetrón Ondasetrón
Probióticos	Lactobacilus sp. Bifidubacterium sp. VSL
Absorbentes	Diosmectita
Antiespasmódico	Citrato de alberina Mebeverina
Antibióticos	Rifaximina
Antiinflamatorios	Mesalazina Budesonida

En el caso del iridotecán, la diarrea en ocasiones puede ser de carácter secretor, siendo necesaria la administración, de forma profiláctica, de sulfato de atropina así como de loperamida en forma precoz y ante la aparición de los primeros síntomas diarreicos. Este tipo especial de diarrea a veces se complica con cuadros de deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas. Entre éstos fármacos antidiarreicos encontramos un absorbente como el diosmectita que se puede utilizar tanto para la diarrea crónica funcional, así como para la diarrea inducida por quimioterapia<sup>53,54</sup>. Sin embargo, en la

mayor parte de los casos la diarrea no complicada suele ceder con la suspensión temporal del tratamiento y la utilización de una hidratación y reposición hidroelectrolítica adecuadas<sup>22</sup>.

El tratamiento dietético de la diarrea por quimioterapia, debe consistir en la ingestión de líquidos abundantes, para evitar complicaciones como la deshidratación o alteraciones hidroelectrolíticas como se ha comentado antes. La restricción de alimentos sólidos suele disminuir el número y volumen de las deposiciones, pero no la duración de la diarrea. Se deben evitar los alimentos con fibra insoluble (legumbres enteras, cereales o pan integral, frutas con piel) y se tolera mejor una dieta astringente, como por ejemplo a base de arroz, puré de patata y zanahoria, papillas de arroz y manzana, huevo cocido o en tortilla, pescado hervido, pollo cocido o jamón york. Como postre podrá utilizarse yogur natural, preferiblemente con lactobacilos, y manzana pelada y rallada. Las comidas deben ser frecuentes y en pequeña cantidad. Si existe esteatorrea se debe limitar la ingesta de grasa de la dieta pero esta medida puede hacer que disminuya el contenido calórico de forma innecesaria. En casos de diarrea persistente, se puede probar el efecto de una dieta rica en fibra soluble para promover la absorción de agua en el colon mediada por los ácidos grasos de cadena corta generados en la fermentación de la misma. A continuación se presentan algunas recomendaciones dietéticas para la diarrea:

- Realizar comidas frecuentes y en pequeña cantidad.
- Tomar líquidos frecuentemente, en pequeñas cantidad para mantener la hidratación.
- Cocinar alimentos con poca grasa, a la plancha, al horno, microondas o cocidos.
- Evitar las especias y especialmente el picante, el café, el alcohol y los zumos ácidos.
- Evitar alimentos ricos en fibra (cereales integrales, legumbres, verduras).
- Evitar carnes duras y fibrosas, tomando preferentemente pollo y pescado blanco hervido, huevo cocido, jamón york.

#### **4.2.3. Prevención mediante estrategias farmacológicas y nutricionales del estreñimiento**

El tratamiento farmacológico es solo un complemento que actúa por lo general, de manera sintomática. Los fármacos que se utilizan para el tratamiento del estreñimiento se denominan laxantes y en razón de su mecanismo de acción se pueden clasificar en<sup>55</sup>:

- A) Formadores de masa.
- B) Agentes suavizantes o lubricantes.
- C) Agentes osmóticos.

D) Estimulantes por contacto.

E) Otros fármacos responsables de un estreñimiento iatrogénico (provocado por opioides, anticolinérgicos, etc.)

Los pacientes con estreñimiento deben realizar una dieta con abundantes líquidos y fibra insoluble para lo cual se recomienda tomar frutas con piel, cereales integrales, verduras y legumbres. En casos de estreñimiento pertinaz, se pueden utilizar suplementos de fibra insoluble en forma de salvado que se puede añadir a los cereales del desayuno, a las sopas, o algunos guisos de legumbres y también cereales integrales como copos de avena y de trigo. Los laxantes emolientes como el aceite de parafina, la lactulosa o el lactitol también son útiles. No se deben olvidar otras medidas higiénicas, como establecer unos hábitos regulares que faciliten el reflejo cólico, o aumentar la actividad física. A continuación se establecen algunas medidas dietéticas para combatir el estreñimiento:

-Se debe tomar gran cantidad de líquidos (2 litros). Si pierde peso, los líquidos deberán ser en forma de batidos o zumos para aportarle más calorías.

-Aumentar el consumo de alimentos ricos en fibra (verduras, frutas con piel, legumbres...)

-Intentar regular el hábito intestinal.

-Aumentar la movilidad y la actividad física.

-Añadir salvado a algunas comidas (cereales, guisos, sopas...).

#### **4.2.4. Prevención mediante estrategias farmacológicas y nutricionales de la alteración del sabor**

Muchos pacientes con cáncer tienen alteraciones de los sentidos del gusto y del olfato que condicionan pérdida de apetito y aversión a algunas comidas (por ejemplo, los pacientes con cáncer de estómago suelen tener aversión a la carne). En ocasiones, se producen como efecto secundario de la quimioterapia, que puede provocar sabor ácido o metálico en la boca (especialmente el grupo de fármacos de la mostaza nitrogenada) e inducir alteraciones en la percepción de los olores de los alimentos que pueden desencadenar vómitos cuando se perciben. La disgeusia también se ha atribuido a la deficiencia de cinc<sup>39,56</sup>.

En algunos casos, la aversión a alimentos específicos puede ser una conducta condicionada por síntomas inducidos por ellos como disfagia, dolor o digestiones pesadas. Los estudios sobre las alteraciones del gusto utilizando soluciones saladas, ácidas, amargas o dulces no han encontrado ningún patrón específico de alteración sensorial, aunque se puede decir que estos pacientes no



aprecian de la misma forma el sabor de las comidas y, con cierta frecuencia, tienen aversión por la carne. Este síntoma puede requerir eliminar la carne de la dieta, especialmente las carnes rojas, y sustituirla por otras como pollo, pavo y jamón york; o bien alimentos ricos en proteínas como pescado, huevos y especialmente productos lácteos que no son rechazados con tanta frecuencia y se convierten en una alternativa dietética importante. En general, los pacientes con alteración del sabor desarrollan con mayor frecuencia aversión a los alimentos con sabores y olores intensos<sup>39,51,56,57</sup>. A continuación vemos algunas recomendaciones dietéticas para estos pacientes:

- Intentar identificar los alimentos o los sabores que producen mayor aversión probando sabores dulces, salados, amargos y ácidos para así poder encontrar los alimentos mejor tolerados.
- Hacer varias comidas al día (6 a 8 veces), de alimentos ricos en energía y proteínas (queso, batidos, flan...)
- Realizar enjuagues de boca frecuentes.
- Evitar las carnes rojas y alimentos con sabores muy amargos.
- Si la carne produce sabor amargo o metálico se puede intentar tomar fría o temperatura ambiente y sustituirlas por las de pollo.

#### **4.2.5. Prevención mediante estrategias farmacológicas y nutricionales de la mucositis**

En el tratamiento de la mucositis se han empleado diversas sustancias como por ejemplo los protectores de la mucosa, como el sulcrafato, aunque no disminuyen la severidad de la mucositis, pueden disminuir el dolor y los síntomas locales. Los antiinflamatorios no esteroideos, como la bencidamida o la indometacina, pueden proporcionar cierto alivio así como los esteroides locales en enjuagues bucales. Se ha observado efecto favorable de los antioxidantes como la vitamina E y el betacaroteno, y también del nitrato de plata. La crioterapia oral durante 30 minutos puede reducir la mucositis por 5-fluoruracilo y también se ha utilizado el tratamiento con láser para disminuir el dolor y acelerar la curación de las lesiones. La capsaicina, un componente de los pimientos y guindillas, se ha utilizado en forma de caramelos y, en algunos estudios, se ha mostrado útil para disminuir el dolor<sup>58</sup>. Los anestésicos locales como la lidocaína o diclonidina pueden ayudar a controlar el dolor, pero impiden la percepción de sabores e interfieren con la masticación y deglución.

En cuanto a la dieta, debe evitarse la irritación química de la mucosa: excluyendo alimentos ácidos, amargos, picantes, muy salados o muy dulces; la irritación mecánica: producida por los pequeños fragmentos de alimentos como galletas, granos de sal o partículas de fibra que son difíciles de eliminar de la boca y la irritación térmica: por alimentos a temperaturas extremas. Se deben utilizar alimentos

de consistencia cremosa o triturarlos muy finamente con una batidora y pasarlos por un tamiz. Si esta manipulación comporta una pérdida importante de proteínas se puede añadir algún suplemento proteico de clara de huevo o lactoalbúmina. Es preferible realizar varias comidas pequeñas durante el día ya que el esfuerzo de comer en estos casos puede ser agotador. A continuación citamos algunas medidas dietéticas para este tipo de pacientes:

- Realizar enjuagues para aliviar el dolor antes de las comidas.
- Tomar comidas frecuentes y en pequeñas cantidades.
- Tomar alimentos ricos en energía (flan, natillas, helados.
- Evitar alimentos duros o que se fragmentan en trozos irritantes (frutos secos, galletas) o con residuos fibrosos que quedan en la boca (verduras).
- Utilizar alimentos blandos, jugosos y fáciles de tragar.
- Evitar los alimentos irritantes (ácidos, especias, picantes, salados, alimentos muy frios o muy calientes.
- Evitar el tabaco y el alcohol.
- Tomar abundantes líquidos para evitar la sed y sequedad de boca.

## **5. CONCLUSIONES**

Las conclusiones obtenidas tras la elaboración de este trabajo de revisión bibliográfica se enumeran a continuación:

1. Es importante realizar una detallada anamnesis antes de iniciar el tratamiento para detectar aquellos factores que pueden influir en los efectos adversos derivados del tratamiento quimioterápico.
2. Para evitar posibles RAM, es conveniente usar la poliquimioterapia, para así lograr un efecto sinérgico terapéutico, administrando menor dosis de cada fármaco.
3. Seguir recomendaciones dietéticas es un método efectivo para evitar la malnutrición en pacientes tratados con quimioterapia.
4. Es importante que el paciente esté puntualmente informado sobre los tratamientos que va a recibir y sobretodo de sus posibles efectos adversos, así como las medidas a aplicar en cada caso.

5. La alimentación durante el tratamiento puede variar, ya que depende del tipo de tratamiento y de los efectos secundarios que aparezcan.
6. La anticipación a los efectos adversos y la correcta identificación de ellos, supone una mejora en la calidad de vida de los pacientes, así como su preparación para combatir estas posibles consecuencias.
7. La implantación de protocolos y planes de cuidados de medidas son necesarios para ayudar a los pacientes a mejorar su salud y, en consecuencia su calidad de vida.
8. Los pacientes con mayor riesgo de malnutrición que se someten a tratamiento quimioterápico deberían recibir una intervención nutricional temprana y mantenida en el tiempo a través de un dietista-nutricionista, por lo que sería imprescindible nuestra figura en este ámbito.

## **6. BIBLIOGRAFIA**

1. Organización mundial de la salud (OMS), Nutrición, [Portal de internet], [actualizado en 2013]. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/about\\_us/es/](http://www.who.int/nutrition/about_us/es/)
2. Poulsen GM, et al. Randomized trial of the effect of individual nutritional counseling in cancer patients. Clinical Nutrition 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.019>.
3. Albert Tuca Rodríguez, Agnés Calsina-Berna, Jesús González-Barboteo, Xavier Gómez-Batiste Alentorn. Caquexia en Cáncer, Elsevier, Med Clin (Barc). 2010;135:568-72.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Malnutrición y enfermedad neoplásica capítulo 3. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap\\_03.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_03.pdf)
5. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of USA. Adults. NEJ Med 2005; 348:1625-1638.
6. Tisdale MJ: The "cancer cachectic factor". Support Care cancer 2005; 11:73-78.
7. P. P. García-Luna, J. Parejo Campos y J. L. Pereira Cunill: Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. Nutr. Hosp. v.21 supl.3 Madrid mayo 2006.

8. González M, Andreu M, Belda C, Martínez N: Malnutrición y enfermedad neoplásica. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. Ed. Gómez C, Sastre A. You & Us SA, 2002; 9-15.
9. 14. Valero MA, León M, Celaya S: Nutrición y Cáncer. En: Celaya S. Tratado de Nutrición Artificial. Grupo Aula Médica. Madrid, 1998.
10. O'Gorman P, MacMillan DC, AcArdle CS: Impact of weight loss, appetite and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 2008; 32:76-80.
11. Yaris N, Akyuz C, Coskun T, Kutluk T, Buyukpamukcu M: Nutritional status of children with cancer and its effects on survival. *Turk J Pediatr* 2002; 44:35-39.16 P. P. García-Luna y cols. *Nutr. Hosp.* (2006) 21 (Supl. 3) 10-6.
12. 16. Murry DJ, Riva L, Poplack DG: Impact of nutrition on pharmacokinetics of antineoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:48-51.
13. P. P. García-Luna, J. Parejo Campos y J. L. Pereira Cunill. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr. Hosp.* v.21 supl.3 Madrid mayo 2006.
14. Velazquez. Manual de Farmacología Basica y Clinica. Fármacos antineoplásicos, cap 33. Editorial Médica Panamericana 2013.
15. American Cancer Society. Disponible en: [www.cancer.org](http://www.cancer.org).
16. American Cancer Society. [Portal de Internet], Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/quimioterapia/fragmentado/principios-de-la-quimioterapia-analisis-exhaustivo-de-las-tecnicas-y-su-papel-en-el-tratamiento-contra-el-cancer-cell-cycle>
17. Freter CE, Perry MC. et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008:449-483.
18. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007; 26(3):289-301.
19. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38(1):99-166.
20. Gómez-Candela C y cols. Intervención Nutricional en el Paciente Oncológico Adulto. Barcelona: Editorial Glosa; 2003.
21. M. M. Marín Caro, C. Gómez Candela, R. Castillo Rabaneda, T. Lourenço Nogueira, M. García Huerta, V. Loria Kohen y cols. Evaluación del riesgo nutricional e instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, según el protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. *Nutr. Hosp.* v.23 n.5 Madrid set.-oct. 2008.
22. Sociedad Española de Oncología Médica. (SEOM). Soporte Nutricional en el paciente Oncológico. Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan a la nutrición. Cap

[http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap\\_14.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_14.pdf)

23. Haiderali A, Menditto L, Good M, et al. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a U.S. population. *Support Care Cancer* 19 (6): 843-51, 2011.
24. J. Florez y J.M. Lopez-Vega. *Quimioterapia antineoplásica*. Farmacología Humana 6ª edición (2014). Ed: Elsevier masson.
25. Stieler JM, Reichardt P, Riess H, Oettle H. Treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and future. *Am J Cancer* 2003; 2: 15-26.
26. 1. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003; 8: 187-198.
27. R. Vera, M. Martínez, E. Salgado, N. Láinez, J.J. Illarramendi, J.J. Albístur et al. Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia. *Anales Sis San Navarra* v.27 supl.3 Pamplona 2004.
28. Asociación Española contra el Cancer (AECC). Disponible en: <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/TRATAMIENTOS/QUIMIOTERAPIA/Paginas/Efectossecundariosmasfrecuentes.aspx>
29. J.C Toral Peña. Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan a la nutrición. *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico*. Cap XIV.
30. Mª E. Vega et al. Aspectos psicológicos de la toxicidad de la quimioterapia, *Psicooncologia*. Vol.1, Nums 2-3, 2004, pp.137-150.
31. Bennett M, Cresswell H: Factors influencing constipation in advanced cancer patients: a prospective study of opioid dose, dantron dose and physical functioning. *Palliat Med* 17 (5): 418-22, 2003.
32. Steinbach S, Hummel T, Bohner C, Berkold S, Hundt W, Kriner M et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1899-905. Doi: 10.1200/JCO.2008.19.2690
33. Holmes S. Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1993;1:326-30.
34. Zabernigg A, Gamper E, Giesinger JM, Rumpold G, Kemler G, Gattringer K et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: A neglected side effect? *Oncologist* 2010;15:913-20. Doi: 10.1634/theoncologist.2009-0333.
35. Corneau TB, Epstein JB, Migas C: Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: A review of current knowledge. *Support Care Cancer* 2001; 9:575-80.

36. Naik BS, Shetty N, Maben EVS. Druginduced taste disorders. Eur J Intern Med 2010; (21):240-3. Doi: 10.1016/j. ejim.2010.01.017
37. US. National Institutes of Health. CTEP Legacy CTC and CTCAE Versions. En línea [Acceso 11 de enero de 2013]. Disponible en: [http://ctep.info.nih.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications](http://ctep.info.nih.gov/protocolDevelopment/electronic_applications).
38. G. Martín Peña. Dieta y Cáncer. Soporte nutricional en el paciente oncológico. Cap. IX.
39. Schwartz MW, Seeley RJ. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Neuroendocrineresponses to starvation and weight loss. N Engl J Med. 2005 Jun 19; 336(25):1802-11.
40. M<sup>a</sup> Luz García Laborda. Alimentación y cáncer. Boletín Oncológico 2009.
41. Glaus A. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. Support Care Cancer. 2004;12:708-15.
42. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008;358:2482-94.
43. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology V.1.2012. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf)
44. J. Florez y J.V. Esplugues. Farmacología de la motilidad gastrointestinal. Cap 43. Fármacos antieméticos. Farmacología Humana 6ª edición (2014). Ed: Elsevier masson.
45. Grunberg SM, OsobaD, Hesketh PJ et al. Evaluation of new antiemetic agent and definition of antineoplastic agent emetogenicity an update. Support Care Cancer, 2005; 1380-4.
46. Curran MP, Robinson DM. Aprepitant: a review of iis use in the prevention of nausea and vomiting. Drugs. 2009;69(13):1853-78.
47. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, et al. Establishing the dose of the oral NK<sub>1</sub> Antagonist Aprepitant for the prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting. Cancer. 2003;97(9):2290-300.
48. M<sup>a</sup> Á. Pardo, I. Lahmar, A. Raymundo, M<sup>a</sup> D. Camacho, M. Martinez, A. Talens et al. Efectividad de un protocolo consensuado para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Farm. Hosp. 2012; 36(6):518-524.
49. “Siéntete bien”. Náuseas y Vómitos bajo control. Cuestiones más frecuentes. Ana Lluch, Montserrat Muñoz y Laura G. Estévez. Grupo Editorial Entheos. 2010.
50. Mattes RD. Prevention of food aversions in cancer patients during treatment. Nutr Cancer 21:13; 1994.
51. Puccio M, Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. Semin Oncol 24:227, 1997.
52. Kwang Jae Lee. Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. Intest Res. 2015 Oct; 13(4): 306–312. Pudmed.

53. Hombrink J, Fröhlich D, Glatzel M, et al. Prevention of radiation-induced diarrhea by smectite. Results of a double-blind randomized, placebo-controlled multicenter study. *Strahlenther Onkol.* 2000;176:173–179. [PubMed]
54. Duffour J, Gourgou S, Seitz JF, et al. Efficacy of prophylactic anti-diarrhoeal treatment in patients receiving Campto for advanced colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2002;22:3727–3731. [PubMed]
55. J. Florez y J.V. Esplugues. *Farmacología de la motilidad gastrointestinal.* Cap 43. VI. *Farmacología del estreñimiento.* *Farmacología Humana* 6ª edición (2014). Ed: Elsevier masson.
56. Shils ME and Shike M. Nutritional support of the cancer patient. Pag 1297-1326 En *Modern Nutrition in health and disease.* Shils ME, Olson JA, Shike M and Ross AC Ed. Williams Wilkins. 2000 Baltimore.
57. Camarero Gonzalez E y Candamio S.: Recomendaciones nutricionales en el paciente oncológico. Pag 259-270. En León M, Celaya S Ed. *Recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria.* Novartis Consumers Helath 2001. Barcelona.
58. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. En: *Cancer De- Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA.* Lippincott-Raven. Philadelphia 2007.